



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Klassifikation:

C 07 d 57/02

Gesuchsnummer:

6375/67

Anmeldungsdatum:

5. Mai 1967, 17¼ Uhr

Priorität:

USA, 10. Mai 1966
(548880)

Patent erteilt:

30. April 1971

Patentschrift veröffentlicht:

15. Juni 1971

N

HAUPTPATENT

The Upjohn Company, Kalamazoo (Mich., USA)

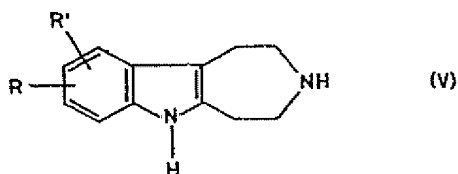
Verfahren zur Herstellung von neuen 1,2,3,4,5,6-Hexahydroazepino (4,5-b)indolen

Jackson Böling Hester, Jr., Portage (Mich., USA), ist als Erfinder genannt worden

1

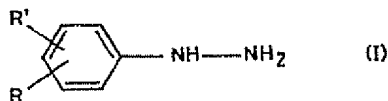
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer 1,2,3,4,5,6-Hexahydroazepino(4,5-b)indole sowie deren Säureanlagerungssalzen.

Die neuen Verbindungen weisen die folgende Formel auf:

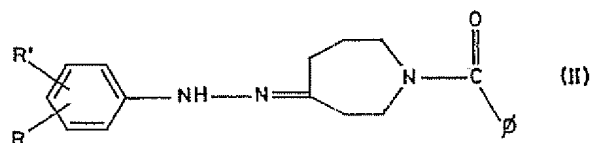


worin R und R' Wasserstoff, eine Alkoxy- oder Alkylgruppe mit 1-3 C-Atomen oder Halogen bedeuten.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein Phenylhydrazin der Formel



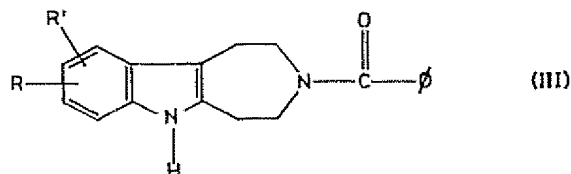
unter Erwärmen mit
1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on
zu dem entsprechenden Phenylhydrazon des
1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on
der Formel



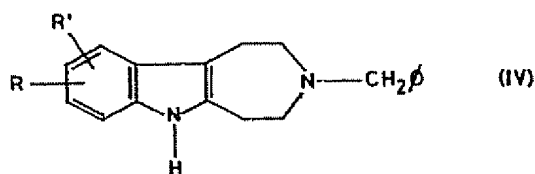
worin Ø eine Phenylgruppe bedeutet, umgesetzt und dann durch Erhitzen der so gewonnenen Verbindung mit Ameisensäure das

2

3-Benzoyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepin(4,5-b)indol der Formel



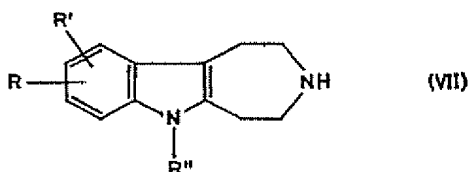
gewinnt, die Verbindung der Formel III durch Reduktion mit einem Metallhydrid in das entsprechende 3-Benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepin(4,5-b)indol der Formel



überführt und die auf diese Weise erhaltene Verbindung in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

Bei den Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen handelt es sich um Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppen; Alkoxygruppen sind Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- oder Isopropoxygruppen.

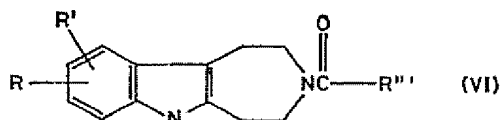
Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel V können dazu verwendet werden, um Verbindungen der Formel



sowie deren Säureadditionssalze herzustellen. In der weiter oben angegebenen Formel VII haben R und R' die schon angeführte Bedeutung und R'' ist eine Alkylgruppe mit 1-3 C-Atomen oder die Benzylgruppe. Die neuen Verbindungen der Formel VII können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel V mit entsprechenden Alkylbromiden oder -jodiden oder mit Benzylchlorid oder -bromid in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid, umsetzt. Die Verbindungen der Formel VII können häufig als Hydrochlorid, Hydrobromid oder Hydrojodid isoliert werden.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel V sowie auch die Verbindungen der Formel VII können in ihre entsprechenden Säureadditionssalze umgewandelt werden, z. B. in die Hydrochloride, Hydrobromide, Hydrojodide, Perchlorate, Fluosilicate, Thiocyanate, Sulfate, Cyclohexansulfamate, Acetate, Propionate, Laurate, Palmitate, Maleate, Tartrate, Lactate, Zitate, Oxalate, Trifluoracetate, Trichloracetate u. ä.

Es ist ebenfalls möglich, die neuen Verbindungen der Formel V zu Verbindungen der Formel



zu acylieren. In diesen Verbindungen haben R und R' die weiter oben angegebene Bedeutung und R''' ist Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-2 C-Atomen oder Phenyl. Als Acylierungsmittel verwendet man insbesondere Benzoesäureanhydrid, Essigsäureanhydrid, Essigsäureanhydrid und Ameisensäure, Propionsäureanhydrid, Acetyl-, Propionyl- oder Benzoylchlorid oder -bromid.

Die Verbindungen der Formeln II und III sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung der aktiven Verbindungen der Formel V und VII, die in der 3-Stellung eine Aminogruppe aufweisen. Die neuen Aminoverbindungen der Formeln V und VII, ebenso auch die Verbindungen der Formel VI, sind aktive Tranquilizer (Ataractica) und Sedativa und wirken als Antidepressoren und appetitzügelnde Mittel. Bei einer Dosierung von 1 bis 3 mg/kg

1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino(4,5-b)indol verloren die Katzen das Interesse an den Mäusen, die zusammen in den Käfigen waren. Die Katzen fauchten und griffen auch nicht mehr andere Katzen an, mit denen sie in Berührung kamen. Es zeigte sich auch ein anti-aggressives Verhalten bei Ratten und Mäusen, die unter Einfluss von 9-Methoxy-HHAI**), 6-Methyl-HHAI und nicht substituiertem HHAI standen, die in Form von Hydrochloriden zugeführt wurden. Antiag-

** Für 1,2,3,4,5,6-Hexahydroazepino(4,5-b)indol wird im Folgenden der Einfachheit und grösseren Übersichtlichkeit halber die Abkürzung HHAI verwendet.

gressives Verhalten wurde auch bei Mäusen bemerkt, die mit 7-, 8- und 10-Methoxy-HHAI-Hydrochloriden, 9-Fluor-HHAI, 7-Methyl-HHAI-Hydrochlorid und mit 9-Methyl-HHAI behandelt wurden. Gegebenenfalls können die Aminoverbindungen als pharmakologisch akzeptable Säureanlagerungssalze, wie z. B. Hydrochloride, Cyclohexansulfamate, Maleate, Tartrate, Zitate u. ä. zugeführt werden. Wegen ihrer beruhigenden Wirkung eignen sich diese Verbindungen zur Verabreichung an Tiere, die mit dem Schiff, der Bahn, dem Lastwagen o. ä. oder Zootiere auf langen Reisen in Mengen zwischen 3 und 4 mg/kg Körpergewicht, so sind die Tiere ruhiger und der Verlust an wertvollen Tieren wird geringer, der infolge von Übererregung und Kämpfen unter den gefangenen Tieren entsteht. Diese Aminoverbindungen sind auch von grosser Bedeutung für die Behandlung von Fettsucht und Erregungszuständen bei Menschen. Die neuen Aminoverbindungen der Formel V und VIII können Säugetieren, Vögeln und Menschen sowohl oral als auch parenteral verabreicht werden, um die genannten pharmakologischen Wirkungen zu erzielen. Zur oralen Verabreichung eignen sich vor allem Dosierungsformen wie Tabletten, Kapseln, Pulver, Körnchen, Syrupe, Elixiere u. ä., die geeignete Mengen des aktiven Mittels enthalten. In Tabletten verwendet man ausserdem allgemein gebräuchliche pharmazeutische Trägermaterialien wie Stärke, Lactose, Kaolin, Dicalciumphosphat u. ä.; Pulver können in Gelatinekapseln gefüllt werden, und zwar mit oder ohne weitere Füllmittel wie Methylcellulose, Magnesiumstearat, Kalciumstearat, Talkum u. ä. Für flüssige Dosierungsformen können die Verbindungen in wässrigen alkoholischen Trägern gelöst oder suspendiert werden, wobei gegebenenfalls noch Puffermittel oder Geschmacksstoffe zugesetzt werden können.

Säureanlagerungssalze der Aminoverbindungen der Formeln V und VIII, die als solche für die Therapie nicht geeignet sind, eignen sich für verschiedene andere Anwendungszwecke. So bilden z. B. die Fluosilikate dieser Verbindungen Mottenschutzmittel der in der USA-Patentschrift 1 915 334 und der USA-Patentschrift 2 075 359 beschriebenen Art. Die Thiocyanat-Anlagerungssalze derselben Verbindungen können nach der Kondensation mit Formaldehyd harzartige Polymere bilden (vgl. USA-Patentschriften 2 425 320 und 2 606 155), die als Ätzhemmer brauchbar sind. Die Anlagerungssalze der Aminoverbindungen der Formeln V und VIII mit Trichloressigsäure sind Herbizide, die beispielsweise gegen Johnson-Gras (*Sorghum halepense*), gelbes Fuchsschwanzgras, grünes Fuchsschwanzgras, Bermudagrass und Ackerquecke wirksam sind.

Die Ausgangsverbindungen (I) für das erfindungsgemässe Verfahren sind bekannte Phenylhydrazine. Das 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on wird üblicherweise hergestellt, wie in dem nachfolgenden «Präparat» angegeben. Zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens wird z. B. das ausgewählte Phenylhydrazin der Formel I mit 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on in einem Lösungsmittel wie Äthanol, Benzol, Toluol u. ä. zum Rückfluss erhitzt. Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird ein saurer Katalysator wie Essigsäure in einer Menge von 0,25 bis 1,5% berechnet auf die Menge des Lösungsmittels, mitverwendet, um höhere Ausbeuten zu erzielen. Die Gesamtdauer der Reaktion kann zwischen einer halben Stunde und

vier Stunden bei der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels liegen. Nach Beendigung der Umsetzung kann das Produkt in üblicher und bekannter Weise, z. B. durch Kristallisation, Filtration, Extraktion u. ä. isoliert werden.

Das auf diese Weise erhaltene

1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-

4-on-Phenylhydrazon (II)

wird anschliessend gewöhnlich mit 88 bis 99%iger Ameisensäure erhitzt, und zwar im allgemeinen etwa 10 Minuten bis zwei Stunden; auf diese Weise erhält man rohes 3-Benzoyl-HHAI (III), welches in üblicher Weise isoliert und gereinigt werden kann, z. B. durch Eingiessen des Reaktionsgemisches in Eiswasser, Abfiltrieren und Umkristallisieren der festen Substanz sowie Chromatographieren oder Extrahieren des Produktes zur Gewinnung des reinen 3-Benzoyl-HHAI (III).

Das auf diese Weise gewonnene 3-Benzoyl-HHAI wird mit einem Metallhydrid, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuranlösung, reduziert. Die Umsetzung wird im allgemeinen zunächst unter Stickstoff durchgeführt; die Reaktionsdauer beträgt gewöhnlich eine halbe bis 8 Stunden bei etwa Raumtemperatur, d. h. etwa 20 bis 30° C. In der Anfangsphase können auch höhere oder niedrigere Temperaturen angewandt werden. Anschliessend wird im allgemeinen die Temperatur bis zur Rückflusstemperatur der Mischung erhöht; die Mischung kann dann 6 bis 24 Stunden bei dieser Temperatur gehalten werden. Die gewünschten Endprodukte erhält man üblicherweise, indem man das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen mit Wasser und einer Base wie Natriumhydroxyd oder Kaliumhydroxyd zersetzt und die Lösung filtriert. Insbesondere durch Einengen des Filtrates erhält man das gewünschte 3-Benzyl-HHAI (IV).

Die Entfernung der Benzylgruppe aus dem 3-Benzyl-HHAI erreicht man durch Hydrieren in Gegenwart eines Katalysators, z. B. eines Palladium- oder Platin-katalysators (5 bis 10% Platin oder Palladium auf Kohle als Trägermaterial). Die Hydrierung kann bei einem Wasserstoffdruck zwischen 0,7 und 5,3 kg/cm² durchgeführt werden und ist im allgemeinen in 1 bis 8 Stunden bei Raumtemperatur abgeschlossen. Nach Beendigung der Umsetzung wird der Katalysator gewöhnlich abfiltriert, das Filtrat eingengt und das Rohprodukt in üblicher Weise, z. B. durch Umkristallisieren, Salzbildung und Behandlung des Salzes mit einer Base u. ä. gereinigt.

Das so erhaltene HHAI (V) kann mit einem Säureanhydrid wie Benzoesäureanhydrid, Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid oder – im Falle der Herstellung von 3-Formyl-HHAI – mit Ameisenessigsäureanhydrid (in situ gebildet aus 98%iger Ameisensäure und Essigsäureanhydrid) bei Raumtemperatur acyliert werden. Anstelle von Säureanhydriden kann man auch Acylchloride oder Acylbromide verwenden, z. B. Acetylchlorid, Propionylchlorid, Benzoylchlorid oder die entsprechenden Bromide. Die Acylierung kann bei Temperaturen zwischen 0 und 35° C durchgeführt werden und erfordert gewöhnlich etwa 6 bis 48 Stunden. Nach Beendigung der Umsetzung werden die Mischungen im allgemeinen in Wasser gegossen, die festen Substanzen werden abfiltriert und gereinigt, und zwar in der Regel durch Umkristallisieren oder Chromatographieren; auf diese Weise kann man das gewünschte 3-Acyl-HHAI (VI) erhalten.

Wie für den Fachmann leicht erkennbar, können

viele der verschiedenen angegebenen Umsetzungen ausgetauscht werden, d. h. die Umsetzungen müssen nicht in der angegebenen Reihenfolge durchgeführt werden. So kann ein HHAI (V) zuerst in der 6-Stellung alkyliert werden, so dass man eine Verbindung der Formel VIII erhält und dann in der 3-Stellung acyliert werden.

Präparat:

1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on

A. 1-Benzoylhexamethylenimin

(1-Benzoylhexahydro-4H-azepin)

60 ml Benzoylchlorid in 200 ml «Skellysolve B»-Hexanen wurden unter Rühren zu einer gekühlten (Eisbad) Lösung von 200 ml Hexamethylenimin in 800 ml «Skellysolve B»-Hexanen gegeben. Diese Mischung wurde dann mehrere Male mit 1 n Chlorwasserstoffsäure und mit Wasser gewaschen und dann durch wasserfreies Natriumsulfat filtriert. Nach Verdampfen der «Skellysolve B»-Hexane und Destillation des öligen Rückstandes lagen 40,5 g 1-Benzoylhexamethylenimin mit Kp. 150–160° C/1 Torr vor.

Analyse für C₁₃H₁₇NO:

Berechnet: N 6,89

Gefunden: N 6,54

B. Vergärung von 1-Benzoylhexamethylenimin

Man stellte zunächst ein Gärmedium aus 200 g Maisweichmacher (60% Feststoffgehalt), 100 g handelsüblicher Dextrose und 10 l Leitungswasser her. Der pH-Wert des Mediums wurde auf 4,8 bis 5 eingestellt; ausserdem gab man 10 ml Schweineöl als Schaumverhinderungsmittel zu. Dieses Medium wurde sterilisiert und danach mit einem 72 Stunden alten vegetativen Stamm von *Sporotrichum sulfurescens*, ATCC 7159, inokuliert und 24 Stunden bei etwa 28° C und einer Belüftungsgeschwindigkeit von 0,5 l pro Minute und einer Rührgeschwindigkeit von 300 UpM inkubiert; danach wurden der Unterlage 2 g 1-Benzoylhexamethylenimin, welches in der kleinstmöglichen Menge Aceton (etwa 20 ml) gelöst war, zugesetzt. Nach weiterer 72stündiger Inkubationszeit bei der gleichen Temperatur und Belüftungsgeschwindigkeit wurden Gärbrühe und Mycel durch Filtration getrennt. Das Mycel wurde mit Wasser gewaschen; das Waschwasser wurde dem Gärbrühenfiltrat zugesetzt. Das auf diese Weise gewonnene erweiterte Filtrat wurde viermal mit einer Methylenchloridmenge, die etwa einem Viertel der Menge des Filtrates entsprach, extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit einem Viertel ihres Volumens an destilliertem Wasser gewaschen; anschliessend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, so dass ein Rückstand verblieb.

Der auf diese Weise gewonnene Rückstand wurde über «Florisol» chromatographiert und mit «Skellysolve B» (technische Hexane), welches steigende Mengen an Aceton enthielt, eluiert. Aus dem 25% Aceton-75% «Skellysolve B»-Eluat konnten etwa 250 mg 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on gewonnen werden; aus dem Aceton-Eluat konnte

1-Benzoyl-4-hydrohexahydro-4H-azepin (bestimmt durch Dünnschichtchromatographie) gewonnen werden.

C. Oxidation von 1-Benzoyl-4-hydroxyhexahydro-4H-azepin

Das wie vorstehend beschrieben gewonnene 1-Benzoyl-4-hydroxyhexahydro-4H-azepin wird in Aceton gelöst und bei Raumtemperatur durch Zugabe eines sichtbaren Überschusses von Jones-Reagenz (2,67 m Chromsäure-Reagenz, hergestellt aus 26,7 g Chromtrioxyd und 23 ml Schwefelsäure und mit Wasser auf 100 ml verdünnt) oxyliert. Das überschüssige Oxydationsmittel wird durch Zugabe von Isopropylalkohol zerstört; danach wird die Mischung zur Trockne eingedampft. Zu dem Rückstand gibt man 20 ml Wasser und extrahiert das so gewonnene Produkt mit 20 ml Methylenchlorid. Der Extrakt wird zur Trockne eingedampft. Das auf diese Weise als Rückstand gewonnene 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on wurde direkt mit demselben Produkt, welches bei der Bioumwandlung erhalten worden war, vereinigt. Die vereinigten Produkte wurden über eine «Florisil»-Kolonnen (wasserfreies Magnesiumsilikat) chromatographiert. Die Kolonne wurde mit «Skellysolve» B, welches steigende Mengen an Aceton enthielt, eluiert; die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten (bestimmt durch Dünnschichtchromatographie) wurden vereinigt und zur Trockne eingedampft. Auf diese Weise erhielt man 770 mg 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on in Form eines Öles mit Kp. 170–174° C/0,3 Torr, welches langsam kristallisierte.

Analyse für $C_{15}H_{15}NO_2$:

Berechnet: C 71,86 H 6,96 N 6,45

Gefunden: C 71,51 H 7,25 N 6,46

Beispiel 1

Phenylhydrazon von 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on

Eine Mischung aus 20 g (0,092 Mol) 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on, 10,5 g Phenylhydrazin (0,097 Mol), 200 ml absolutem Äthanol und 1,5 ml Essigsäure wurde eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und dann in einem Eisbad abgekühlt. Die danach gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet; man erhielt auf diese Weise 20,8 g (74%) der im Titel erwähnten Verbindung mit F.: 185–190° C.

Beispiel 2

p-Methoxyphenylhydrazon von 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on

Eine Lösung aus 120,1 g (0,869 Mol) p-Methoxyphenylhydrazin, 172,0 g (0,792 Mol) 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on und 12,9 ml Eisessig in 1725 ml absolutem Äthanol wurde unter einer Stickstoffatmosphäre eine Stunde am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das auskristallisierte Produkt wurde von der Lösung abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet; man erhielt auf diese Weise 108,9 g der im Titel erwähnten Verbindung mit F.: 155,5–166,5° C. Eine zweite Ausbeute konnte erzielt werden, indem man die Mutterlaugen einengte; diese zweite Ausbeute betrug 32,9 g; die Gesamtausbeute betrug 53%.

Beispiel 3

m-Methoxyphenylhydrazon von 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on

Zu 300 ml einer 3 n wässrigen Natriumhydroxydlösung und 300 ml Äther gab man 62,7 g (0,360 Mol) m-Methoxyphenylhydrazin-Hydrochlorid. Dieses Gemisch wurde gerührt, bis das Material in Lösung ging; danach wurden die Ätherschicht abgetrennt und die wässrige Schicht mit weiterem Äther extrahiert. Die Ätherschicht und die Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck bei etwa 25° C eingeeengt; auf diese Weise erhielt man einen Rückstand. Zu einer Lösung des Rückstandes in 500 ml Äthanol gab man eine Lösung von 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on (65 g; 0,3 Mol) in 300 ml Äthanol und 5 ml Essigsäure. Die so entstandene Lösung erhitze man eine Stunde unter Stickstoff zum Rückfluss und engte dann unter vermindertem Druck ein. Das aus dem teilweise eingeeengten Reaktionsgemisch auskristallisierte Produkt wurde abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet; auf diese Weise erhielt man 54,2 g (44,7%) der im Titel erwähnten Verbindung mit F.: 153–159° C.

Beispiel 4

o-Methoxyphenylhydrazon von 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on

Zu einer Mischung aus 300 ml 3 n wässrigem Natriumhydroxyd und 300 ml Äther gab man unter Rühren 62,7 g (0,360 Mol) o-Methoxyphenylhydrazin-Hydrochlorid. Sobald Lösung eingetreten war, wurde die wässrige Schicht mit Natriumchlorid gesättigt, von der Ätherschicht abgetrennt und mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht und die Extrakte wurden vereinigt und mit Salzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck bei 25° C eingeeengt; auf diese Weise erhielt man einen Rückstand. Der Rückstand wurde in 500 ml Äther gelöst und zu einer Lösung von 65 g (0,300 Mol) 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on in 300 ml Äthanol und 5 ml Essigsäure gegeben. Die Mischung wurde eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der auf diese Weise gewonnene Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert; danach lagen insgesamt 34,3 g der im Titel erwähnten Verbindung mit F.: 145–154° C vor.

Beispiel 5

p-Fluorphenylhydrazon von 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on

Zu einer Lösung von 300 ml 3 n Natriumhydroxyd und 300 ml Äther gab man unter Rühren 58,3 g (0,360 Mol) p-Fluorphenylhydrazin-Hydrochlorid. Sobald Lösung eingetreten war, wurde die wässrige Schicht mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht und die Extrakte wurden vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum (bei etwa 25° C) eingeeengt. Der auf diese Weise erhaltene Rückstand wurde in 500 ml Äthanol gelöst; diese Lösung wurde zu einer Lösung aus 65 g (0,3 Mol) 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on in 300 ml Äthanol und 50 ml Essigsäure gegeben. Die auf diese Weise gewonnene Lösung wurde eine Stunde in einer Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Produkt, welches aus der konzentrierten Mischung auskristallisiert, wurde

abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet; auf diese Weise erhielt man 32,7 g (33,3%) der im Titel erwähnten Verbindung mit F.: 150–162° C.

Beispiel 6

o-Tolylhydrazon von

1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on

Zu einer Lösung von 400 ml 3 n Natriumhydroxyd und 400 ml Äther gab man unter Rühren 79,3 g (0,5 Mol) o-Tolylhydrazin-Hydrochlorid. Sobald Lösung eingetreten war, wurde die wässrige Schicht mit Natriumchlorid gesättigt, von der Ätherschicht abgetrennt und mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht und die Extrakte wurden vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck bei 25° C eingeeengt. Der auf diese Weise erhaltene Rückstand wurde in 700 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung aus 108,6 g (0,5 Mol) 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on in 400 ml Äthanol und 6,95 ml Essigsäure vermischt. Die so erhaltene Lösung wurde eine Stunde zum Rückfluss erhitzt, und zwar in einer Stickstoffatmosphäre, und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert; man erhielt 29,7 g der im Titel erwähnten Verbindung mit F.: 135–141° C. Eine weitere Ausbeute von 4,85 g konnte gewonnen werden, so dass die Gesamtausbeute 21,5% betrug.

Beispiel 7

p-Tolylhydrazon von

1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on

In der in Beispiel 6 beschriebenen Weise wurde eine frisch hergestellte Äthanollösung von p-Tolylhydrazin (aus 58,5 g p-Tolylhydrazin-Hydrochlorid) in Gegenwart von Essigsäure mit 160 g 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on in Äthanollösung umgesetzt; in zwei Ausbeuten konnten 26,9 g der im Titel erwähnten Verbindung mit F.: 145–155° C gewonnen werden.

Beispiel 8

p-Äthylphenylhydrazon von

1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on

In der in Beispiel 1 beschriebenen Weise wurde 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on mit p-Äthylphenylhydrazin in absolutem Äthanol in Gegenwart von Essigsäure erhitzt; man erhielt auf diese Weise die im Titel erwähnte Verbindung.

Beispiel 9

p-Propoxyphenylhydrazon von

1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on

In der in Beispiel 1 beschriebenen Weise wurde p-Propoxyphenylhydrazin mit 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on in absolutem Äthanol in Gegenwart von Essigsäure erhitzt; man erhielt auf diese Weise die im Titel erwähnte Verbindung.

Beispiel 10

o-Chlorphenylhydrazon von

1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on

In der in Beispiel 1 beschriebenen Weise wurde o-Chlorphenylhydrazin mit 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on in absolutem Äthanol in Gegenwart von Essigsäure umgesetzt; man erhielt auf diese Weise die Verbindung o-Chlorphenylhydrazon von 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on.

In der in Beispiel 1 beschriebenen Weise können andere substituierte Phenylhydrazone von 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on hergestellt werden, indem man ein entsprechend substituiertes Phenylhydrazin mit 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on, welches in Äthanol gelöst ist, in Gegenwart von Essigsäure umsetzt. Typische Verbindungen, die so erhalten werden können, sind: m- oder o-Äthyl, p- oder o- oder m-Äthoxy-, p-Isopropoxy-, o-Propoxy-, 3,4-Dichlor-, 2,3-Difluor-, 2,3-Dibrom-, 3,4-Dimethyl-, 2,3-Dimethyl-, 2,3-Diäthoxy-, 2-Äthoxy-3-fluor-, 2-Brom-4-propoxy-, 2-Methyl-4-chlorphenylhydrazon u. ä. von 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on.

Beispiel 11

3-Benzoyl-HHAI

Eine Mischung aus 5 g (16,3 Mol) Phenylhydrazon von 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on* und 35 ml 97%iger Ameisensäure wurde 20 Minuten auf einem Dampfbad in einer Stickstoffatmosphäre erhitzt. Sie wurde dann in Eiswasser gegossen, wobei sich eine dunkel-braune feste Substanz bildete, die abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde; man erhielt eine Ausbeute von 4,5 g Rohprodukt. Dieses Material wurde über 300 g Silikagel mit Mischungen mit 15–30% Aceton, Rest Cyclohexan, chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wurde eingedampft und aus Methanol Wasser umkristallisiert. Man erhielt so 1,9 g (40%) der im Titel erwähnten Verbindung mit F.: 169–170° C.

Analyse für $C_{18}H_{18}N_2O$:

Berechnet: C 78,59 H 6,25 N 9,65

Gefunden: C 78,26 H 6,22 N 9,43

Beispiel 12

3-Benzoyl-9-methoxy-HHAI

Zu einer Lösung aus 100 ml 3 n Chlorwasserstoff in absolutem Äthanol wurden 3,37 g (0,010 Mol) p-Methoxyphenylhydrazon von BHHAO gegeben. Diese Mischung wurde über einem Dampfbad 7 Minuten erhitzt und anschliessend in Eiswasser geschüttet. Die feste Substanz wurde durch Filtration aufgefangen, mit Wasser gewaschen in Methylenchlorid gelöst. Die Methylenchloridlösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, auf 10 ml eingeeengt und über eine Kolonne, die 250 g neutrales Aluminiumoxyd enthielt, gegossen. Die Kolonne wurde mit 80% Äthylacetat – 20% «Skellysolve B» eluiert; das so erhaltene Produkt wurde aus Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt eine Ausbeute von 0,3 g (9,37%) der im Titel erwähnten Verbindung mit F.: 129,5–133° C (Zers.).

Beispiel 13

3-Benzoyl-8-methoxy-HHAI (13) und

3-Benzoyl-10-methoxy-HHAI

Eine Mischung aus 43,9 g (0,130 Mol) m-Methoxyphenylhydrazon von BHHAO und 195 ml 88%iger Ameisensäure wurde in einer Stickstoffatmosphäre 30 Minuten über einem Dampfbad erhitzt. Sie wurde dann abgekühlt und in Eiswasser gegossen. Die so erhaltene Mischung wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chlo-

* für die Verb. 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on wird nachfolgend die Abkürzung BHHAO verwendet.

roformextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der so erhaltene Rückstand wurde über 2,2 kg Silikagel mit einer Mischung mit 60% Äthylacetat – 40% Cyclohexan chromatographiert. 25 Fraktionen wurden aufgefangen. Das erste Band, das aus den Fraktionen 8–11 erhalten wurde, wurde aus Methylenchlorid-Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt so 2,66 g der Verbindung (14) mit F.: 263,5–267° C. Eine zweite Ausbeute dieses Materials mit 0,185 g (Gesamtausbeute 6,82%) konnte erhalten werden. Das Produkt ergab nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol die reine im Titel erwähnte Verbindung mit F.: 264,5–266,5° C.

Analyse für $C_{20}H_{20}N_2O_2$:

Berechnet: C 74,97 H 6,29 N 8,74

Gefunden: C 74,49 H 6,63 N 9,01

Das zweite aus den Fraktionen 14–17 erhaltene Isomer wurde aus Methylenchlorid-Äthylacetat umkristallisiert; man erhielt so 5,86 g der im Titel erwähnten Verbindung mit F.: 201,5–203° C. Man erhielt ebenfalls eine zweite Fraktion von 3,98 g desselben Materials. Das Umkristallisieren des Produktes aus Methylenchlorid-Methanol ergab die reine Verbindung mit F.: 202–203,5° C.

Analyse für $C_{20}H_{20}N_2O_2$:

Berechnet: C 74,97 H 6,29 N 8,74

Gefunden: C 74,77 H 6,50 N 8,62

Beispiel 14

3-Benzoyl-7-methoxy-HHAI

Eine Mischung aus 29,9 g (0,0888 Mol) o-Methoxyphenylhydrazon von BHHAO und 88%iger Ameisensäure (120 ml) wurde in einer Stickstoffatmosphäre 30 Minuten über einem Dampfbad erhitzt und dann in 2,5 l Eiswasser gegossen. Diese Mischung wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der so erhaltene Rückstand wurde über Silikagel (1,5 kg) chromatographiert und mit 60% Äthylacetat – 40% Cyclohexan extrahiert. Das so erhaltene Produkt wurde aus Methylenchlorid-Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt so 1,15 g der im Titel erwähnten Verbindung mit F.: 203–204,5° C. Eine zweite Ausbeute von 0,754 g wurde von demselben Material erhalten mit einer Gesamtausbeute von 6,69 %.

Analyse für $C_{20}H_{20}N_2O_2$:

Berechnet: C 74,97 H 6,29 N 8,74

Gefunden: C 75,00 H 6,45 N 8,92

Beispiel 15

3-Benzoyl-9-fluor-HHAI

Eine Mischung aus 3,25 g (0,01 Mol) p-Fluorphenylhydrazon von BHHAO in 88%iger Ameisensäure (15 ml) wurde unter Stickstoff 30 Minuten zum Rück-

fluss erhitzt; das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen. Die so erhaltene dunkle halbfeste Mischung wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 10 g Silikagel behandelt und unter vermindertem Druck eingengt. Die so erhaltene körnige feste Substanz wurde vorsichtig auf eine Kolonne von 200 g Silikagel gegossen und mit 60% Äthylacetat – 40% Cyclohexan chromatographiert. Die Eluate wurden vereinigt, eingengt und das so erhaltene Produkt aus Äthylacetat-Skellysolve B umkristallisiert. Auf diese Weise erhielt man 1,072 g (34,8%) der gewünschten Verbindung mit F.: 131–133° C. Dieses Material wurde aus Äthylacetat-Skellysolve B umkristallisiert; danach lag der Schmelzpunkt der Verbindung (16) bei 165–167° C.

Analyse für $C_{19}H_{17}N_2OF$:

Berechnet: C 74,00 H 5,56 N 9,09 F 6,16

Gefunden: C 73,57 H 6,02 N 8,89 F 5,93

Beispiel 16

3-Benzoyl-7-methyl-HHAI

Eine Mischung aus 31,3 g (0,0975 Mol) o-Tolylhydrazon von BHHAO wurde in 290 ml 88%iger Ameisensäure in einer Stickstoffatmosphäre 30 Minuten um Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und mehrere Male mit Methylenchlorid extrahiert; die Methylenchloridextrakte wurden vereinigt, getrocknet (und zwar über wasserfreiem Magnesiumsulfat) und unter vermindertem Druck eingengt. Der so erhaltene Rückstand wurde über 1,5 kg Silikagel unter Verwendung von 60% Äthylacetat – 40% Cyclohexan chromatographiert. Die Fraktionen wurden vereinigt, umkristallisiert und eingengt. Man erhielt eine feste Substanz, die aus Äthylacetat-Skellysolve B umkristallisiert wurde. Die Ausbeute betrug 10,0 g der Verbindung (17) mit F.: 187–188,5° C. Eine zweite Fraktion von 1,26 g desselben Materials wurde erhalten, wodurch sich die Ausbeute auf 37,9% erhöhte. Die Umkristallisation dieses Materials aus Äthylacetat ergab die reine, im Titel erwähnte Verbindung mit F.: 189–190° C.

Analyse für $C_{20}H_{20}N_2O_2$:

Berechnet: C 78,92 H 6,62 N 9,20

Gefunden: C 78,70 H 6,79 N 8,99

Beispiel 17

3-Benzoyl-9-methyl-HHAI

Eine Mischung von 26,9 g (0,0837 Mol) p-Tolylhydrazon von BHHAO wurde unter Rühren mit 125 ml 88%iger Ameisensäure in einer Stickstoffatmosphäre 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und anschließend mehrere Male mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der so erhaltene Rückstand wurde über einer Kolonne, die 1 kg Silikagel enthielt, unter Verwendung einer Mischung aus 60% Äthylacetat – 40% Cyclohexan chromatographiert. Die vereinigten Eluate wurden eingengt. Man

erhielt so eine Ausbeute von 10,33 g eines Produktes (40,6% Ausbeute), das aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert wurde. Die reine gewünschte Verbindung wies einen Schmelzpunkt von 210–211° C auf.

Analyse für $C_{20}H_{20}N_2O$:

Berechnet: C 78,92 H 6,62 N 9,20

Gefunden: C 78,30 H 6,80 N 9,10

Beispiel 18

3-Benzoyl-7-chlor-HHAI

Unter Anwendung der in Beispiel 11 beschriebenen Arbeitsweise wurde das o-Chlorphenylhydrazon von BHHAO in Ameisensäure erhitzt; man erhielt so die im Titel erwähnte Verbindung.

Beispiel 19

3-Benzoyl-9-äthyl-HHAI

Unter Anwendung der in Beispiel 11 beschriebenen Arbeitsweise wurde das p-Äthylphenylhydrazon von BHHAO in Ameisensäure erhitzt; man erhielt so die gewünschte Verbindung.

Beispiel 20

3-Benzoyl-9-propoxy-HHAI

Unter Anwendung der in Beispiel 11 beschriebenen Arbeitsweise wurde das p-Propoxyphenylhydrazon von BHHAO in Ameisensäure erhitzt; man erhielt so 3-Benzoyl-9-propoxy-HHAI.

Unter Anwendung der in Beispiel 11 beschriebenen Arbeitsweise wurden auch andere 3-Benzoyl-substituierte HHAI gewonnen, indem man eine substituiertes Phenylhydrazon von BHHAO mit Ameisensäure erhitzt. Beispiele für Verbindungen, die so erhalten werden können, sind folgende:

3-Benzoyl-8-äthyl-
3-Benzoyl-10-äthyl-
3-Benzoyl-10-äthyl-
3-Benzoyl-7-äthyl-
3-Benzoyl-9-propyl-
3-Benzoyl-7-propyl-
3-Benzoyl-8-propyl-
3-Benzoyl-10-propyl-
3-Benzoyl-9-isopropyl-
3-Benzoyl-7-isopropyl-
3-Benzoyl-9-chlor-
3-Benzoyl-7-brom-
3-Benzoyl-8-fluor-
3-Benzoyl-10-fluor-
3-Benzoyl-7-alkoxy-

1,2,3,4,5,6-hexahydro-
azepin[4,5-b]indol

3-Benzoyl-8-äthoxy-
3-Benzoyl-9-isopropoxy-
3-Benzoyl-8,9-dichlor-
3-Benzoyl-9,10-dichlor-
3-Benzoyl-7,8-difluor-
3-Benzoyl-7,8-dibrom-
3-Benzoyl-8,9-dimethyl-
3-Benzoyl-9,10-dimethyl-
3-Benzoyl-7,8-dimethyl-
3-Benzoyl-7,8-diäthoxy-
3-Benzoyl-7-äthoxy-8-fluor-
3-Benzoyl-7-brom-9-propoxy-
3-Benzoyl-7-methyl-9-chlor-
u. ä.

HHAI

Beispiel 21

3-Benzyl-HHAI

Zu einer Mischung aus 6 g Lithiumaluminiumhydrid in 400 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter Rühren eine Lösung aus 6 g (20,6 mMol) 3-Benzoyl-HHAI in 150 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Zugabe erfolgte in einer Stickstoffatmosphäre während der Dauer von einer Stunde. Die so erhaltene Mischung wurde vier Stunden bei Raumtemperatur (etwa 25° C) gerührt und anschliessend 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde dann in einem Eisbad abgekühlt und zuerst mit 6 ml Wasser, dann mit 6 ml einer 15%igen Natriumhydroxydlösung und anschliessend mit 18 ml Wasser behandelt. Diese Mischung wurde zwei Stunden gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhielt einen Rückstand, der aus Äthylacetat-Skellysolve B umkristallisiert wurde. Es wurden 3,37 g (59%) der gewünschten Verbindung mit F.: 116–117° C erhalten.

Analyse für $C_{10}H_{20}N_2$:

Berechnet: C 82,57 H 7,30 N 10,14

Gefunden: C 82,34 H 7,52 N 10,04

Beispiel 22

3-Benzoyl-9-methoxy-HHAI

Zu einer eiskalten Suspension von 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran gab man 1 g (0,00312 Mol) 3-Benzoyl-9-methoxy-HHAI. Die Mischung wurde in einer Stickstoffatmosphäre 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde die Mischung in einem Eisbad abgekühlt und nacheinander mit 1 ml Wasser, 1 ml 15%iger wässriger Natriumhydroxydlösung und 3 ml Wasser behandelt. Die so erhaltene Mischung wurde filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt; man erhielt so eine feste Substanz, die aus Äthylacetat umkristallisiert wurde. Man erhielt 0,773 g (81%) eines Produktes, das wiederum aus Äthylacetat-«Skellysolve B» umkristallisiert wurde. Die reine gewünschte Verbindung wies einen Schmelzpunkt von 127,5–129,5° C auf.

Analyse für $C_{20}H_{20}N_2O$:

Berechnet: C 78,40 H 7,24 N 9,14

Gefunden: C 78,54 H 7,35 N 9,42

Beispiel 23

3-Benzyl-8-methoxy-HHAI

Zu einer eisgekühlten Suspension aus 9 g Lithiumaluminiumhydrid in 900 ml Tetrahydrofuran gab man unter Rühren 8,93 g (0,0279 Mol) 3-Benzoyl-8-methoxy-HHAI. Die Mischung wurde in einer Stickstoffatmosphäre 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt, in einem Eisbad abgekühlt und nacheinander mit 9 ml Wasser, 9 ml 15%igem wässrigen Natriumhydroxyd und 27 ml Wasser behandelt. Die Mischung wurde filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert; auf diese Weise erhielt man 6,62 g (77,4 %) Produkt, welches nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat die im Titel erwähnte Verbindung mit F.: 146,5–147° C ergab.

Analyse für $C_{20}H_{22}N_2O$:

Berechnet: C 78,40 H 7,24 N 9,14

Gefunden: C 78,25 H 7,44 N 9,33

Beispiel 24

3-Benzyl-10-methoxy-HHAI

Zu einer eisgekühlten Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (3 g) in 300 ml Tetrahydrofuran gab man unter Rühren 2,35 g (7,26 mMol) 3-Benzoyl-10-methoxy-HHAI. Diese Mischung wurde 18 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt, und zwar in einem Eisbad und nacheinander mit 3 ml Wasser, 3 ml 15%igem wässrigem Natriumhydroxyd und 9 ml Wasser behandelt. Die Mischung wurde filtriert, die abfiltrierte feste Substanz wurde mit Tetrahydrofuran gewaschen und die Waschwässer und das Filtrat wurden vereinigt und eingengt. Das so gewonnene feste Rohprodukt wurde aus Äthylacetat-«Skellysolve B» umkristallisiert. Man erhielt 1,85 g (83,3%) der gewünschten Verbindung, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch F.: 163,5–164,5° C aufwies.

Analyse für $C_{20}H_{22}N_2O$:

Berechnet: C 78,40 H 7,24 N 9,14

Gefunden: C 78,80 H 7,42 N 9,03

Beispiel 25

3-Benzyl-7-methoxy-HHAI-Hydrochlorid

Zu einer eisgekühlten Suspension aus 2 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml Tetrahydrofuran gab man unter Rühren 1,85 g (5,77 mMol) 3-Benzoyl-7-methoxy-HHAI. Die so erhaltene Mischung wurde 18 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt und dann durch aufeinanderfolgende Zugabe von 2 ml Wasser, 15%igem wässrigem Natriumhydroxyd (2 ml) und 6 ml Wasser zersetzt. Die so erhaltene Mischung wurde filtriert; das Filtrat wurde unter vermindertem Druck umkristallisiert. Man erhielt einen Rückstand. Eine Lösung dieses Rückstandes in Äthylacetat wurde mit methanolischem Chlorwasserstoff angesäuert; das so erhaltene kristalline Hydrochlorid wurde abfiltriert und getrocknet; die Ausbeute betrug 1,81 g (91,5%) der im Titel angeführten Verbindung mit F.: 251–252,5° C. Das umkristallisierte Material aus Methanol-Äthylacetat schmolz bei 247–248° C (Zers.).

Analyse für $C_{20}H_{23}ClN_2O$:

Berechnet: C 70,06 H 6,76 N 8,17 Cl 10,34

Gefunden: C 70,15 H 6,94 N 8,12 Cl 10,32

Beispiel 26

3-Benzyl-9-fluor-HHAI

Zu einer eisgekühlten Suspension aus 8 g Lithiumaluminiumhydrid in 800 ml trockenem Tetrahydrofuran gab man unter Rühren 6,94 g (0,0225 Mol) 3-Benzoyl-9-fluor-HHAI. Die so erhaltene Mischung wird unter Stickstoff 10 Stunden zum Rückfluss erhitzt, in einem

Eisbad abgekühlt und nacheinander mit 8 ml Wasser, 8 ml 15%igem wässrigem Natriumhydroxyd und 24 ml Wasser behandelt. Die Mischung wird filtriert, die feste Substanz mit Tetrahydrofuran gewaschen und das Filtrat, das mit den Waschwässern vereinigt wurde, im Vakuum eingengt. Der so erhaltene Rückstand wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Man erhält so eine Ausbeute von 5,53 g (83,6%) des Produktes, welches nach zusätzlicher Umkristallisation aus Äthylacetat die gewünschte Verbindung mit F.: 143–144° C ergab.

Analyse für $C_{19}H_{19}N_2F$:

Berechnet: C 77,52 H 6,51 N 9,52 F 6,45

Gefunden: C 77,81 H 6,52 N 9,25 F 6,25

Beispiel 27

3-Benzyl-7-methyl-HHAI-Hydrochlorid

Eine Lösung aus 11,6 g (0,0376 Mol) 3-Benzoyl-7-methyl-HHAI in 300 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre zu einer eisgekühlten Suspension aus 11 g Lithiumaluminiumhydrid in 700 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die so erhaltene Mischung wurde 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt, in einem Eisbad abgekühlt und nacheinander mit 11 ml Wasser, 11 ml 15%igem Natriumhydroxyd und 33 ml Wasser behandelt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Eine Lösung des öligen Rückstandes in Äthylacetat wurde mit methanolischem Chlorwasserstoff angesäuert; man erhielt eine Ausbeute von 5,15 g (41,9%) der im Titel angegebenen Verbindung, die nach Umkristallisieren aus Methanol-Äthylacetat einen Schmelzpunkt von 210,5–212° C aufwies.

Analyse für $C_{20}H_{23}N_2Cl$:

Berechnet: C 73,49 H 7,09 N 8,57 Cl 10,85

Gefunden: C 73,09 H 7,27 N 8,18 Cl 10,60

Beispiel 28

3-Benzyl-9-methyl-HHAI

Eine Lösung aus 9,56 g (0,0310 Mol) 3-Benzoyl-9-methyl-HHAI in 300 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre zu einer eisgekühlten Suspension aus 10 g Lithiumaluminiumhydrid in 700 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die so erhaltene Mischung wurde 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt, in einem Eisbad abgekühlt und mit 10 ml Wasser, 10 ml 15%igem wässrigem Natriumhydroxyd und 30 ml Wasser behandelt. Die Mischung wurde eine Stunde gerührt und dann filtriert; das Filtrat wurde im Vakuum eingengt; man erhielt ein Öl, welches in drei Anteilen Äthylacetat zur Kristallisation gebracht wurde: Ausbeute an Verbindung (29) 7,27 g mit F.: 140,5–142° C, 0,702 g mit F.: 129–136° C und 0,395 g mit F.: 123,5–134° C. Durch Umkristallisieren dieses Materials aus Äthylacetat-«Skellysolve B» gewinnt man ein reines Produkt mit F.: 142,5–143,5° C.

Analyse für $C_{20}H_{23}N_2$:

Berechnet: C 82,72 H 7,64 N 9,65

Gefunden: C 82,38 H 7,91 N 9,96

Beispiel 29

3-Benzyl-7-chlor-HHAI

Reduziert man in der in Beispiel 21 beschriebenen Weise 3-Benzoyl-7-chlor-HHAI mit Lithiumaluminiumhydrid so erhält man die Verbindung 3-Benzyl-7-chlor-HHAI.

Beispiel 30

3-Benzyl-9-äthyl-HHAI

Reduziert man in der in Beispiel 21 beschriebenen Weise 3-Benzoyl-9-äthyl-HHAI mit Lithiumaluminiumhydrid, so erhält man die gewünschte Verbindung.

Beispiel 31

3-Benzyl-9-propoxy-HHAI

Reduziert man in der in Beispiel 21 beschriebenen Weise 3-Benzoyl-9-propoxy-HHAI mit Lithiumaluminiumhydrid, so erhält man die Verbindung 3-Benzyl-9-propoxy-HHAI.

Reduziert man in der in Beispiel 21 beschriebenen Weise andere 3-Benzoyl-substituierte HHAI mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid, so erhält man entsprechend 3-Benzyl-substituierte HHAI. Folgende Verbindungen können erhalten werden:

3-Benzyl-8-äthyl-
3-Benzyl-10-äthyl-
3-Benzyl-7-äthyl-
3-Benzyl-9-propyl-
3-Benzyl-7-propyl-
3-Benzyl-8-propyl-
3-Benzyl-10-propyl-
3-Benzyl-9-isopropyl-
3-Benzyl-7-isopropyl-
3-Benzyl-9-chlor-
3-Benzyl-7-brom-
3-Benzyl-8-fluor-
3-Benzyl-10-fluor-
3-Benzyl-7-äthoxy-
3-Benzyl-8-äthoxy-
3-Benzyl-10-äthoxy-
3-Benzyl-9-isopropoxy-
3-Benzyl-8,9-dichlor-
3-Benzyl-9,10-dichlor-
3-Benzyl-7,8-difluor-
3-Benzyl-7,8-dibrom-
3-Benzyl-8,9-dimethyl-
3-Benzyl-9,10-dimethyl-
3-Benzyl-7,8-dimethyl-
3-Benzyl-7,8-diäthoxy-
3-Benzyl-7-äthoxy-8-fluor-
3-Benzyl-7-brom-9-propoxy-
3-Benzyl-7-methyl-9-chlor-
u. ä.

HHAI

Beispiel 32

HHAI (33) und dessen Cyclohexansulfamat

Eine Lösung aus 3-Benzyl-HHAI (1 g; 3,61 mMol) in 150 ml Äthanol wurde mit 100 mg 10%-Palladium-Kohle-Katalysator behandelt und in einer Parr-Vorrichtung bei einem Anfangswasserstoffdruck von 3,52 kg/cm² hydriert. Nach einer Dauer von 1½ Stunden war die Reaktion beendet und der Katalysator wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt; der so erhaltene Rückstand wurde in 100 ml Benzol gelöst; die Lösung wurde eingeeengt, so

dass man festes rohes HHAI Verbindung V erhielt. Dieses Material wurde in 10 ml Äthylacetat gelöst und mit einer Lösung aus Cyclohexansulfaminsäure (0,5 g) in 3 ml Äthanol behandelt. Das gebildete kristalline Salz wurde aus Isopropylalkohol-«Skellysolve B» umkristallisiert; man erhielt so 0,17 g (13,2%) der gewünschten Verbindung mit F.: 164–165° C.

Analyse für C₁₈H₂₇N₃O₃S:

Berechnet: C 59,15 H 7,45 N 11,50 S 8,77

Gefunden: C 59,16 H 7,47 N 11,18 S 8,62

Beispiel 33

HHAI-Hydrochlorid

Eine Lösung aus 7,58 g (0,0407 Mol) HHAI in Methanol-Äthylacetat (in der in Beispiel 32 beschriebenen Weise erhalten) wurde mit methanolischem Chlorwasserstoff angesäuert. Lässt man das Gemisch kristallisieren so erhält man 6,74 g (74,4%) der Verbindung (35) mit F.: 250,5–251,5° C. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Äthylacetat wies das Material einen Schmelzpunkt von 247,5–248,5° C auf.

Analyse für C₁₂H₁₅N₂Cl:

Berechnet: C 64,71 H 6,79 N 12,58 Cl 15,92

Gefunden: C 64,93 H 7,08 N 12,70 Cl 16,10

Beispiel 34

9-Methoxy-HHAI und dessen Hydrochlorid

Eine Lösung von 3-Benzyl-9-methoxy-HHAI (5,21 g; 0,017 Mol) in einer Mischung aus 47 ml Essigsäure und 100 ml 95%igem Äthanol wurde mit 10% Palladium-Kohle-Katalysator (1 g) behandelt; die Mischung wurde bei einem Anfangsdruck von 2,8 kg/cm² in einer Parr-Vorrichtung zwei Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde dann filtriert, und zwar durch Celite (Diatomeenerde); das Filtrat wurde eingeeengt und zwar unter vermindertem Druck. Der so erhaltene Rückstand wurde in Wasser gelöst, in einem Eisbad abgekühlt und mit Natriumhydroxydlösung alkalisch gemacht. Die kristalline feste Substanz wurde durch Filtration aufgefangen, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 3,53 g der gewünschten Verbindung mit F.: 174–176° C.

Eine Lösung dieses Materiales in Methanol wurde mit methanolischem Chlorwasserstoff angesäuert. Das so erhaltene Salz wurde aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 3,96 g (92,3%) der im Titel erwähnten Verbindung mit F.: 234–236° C. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol betrug F.: 235–235,5° C.

Analyse für C₁₃H₁₇ClN₂O:

Berechnet: C 61,77 H 6,78 Cl 14,03 N 11,09

Gefunden: C 61,30 H 6,85 Cl 14,11 N 10,99

Beispiel 35

8-Methoxy-HHAI und dessen Hydrochlorid

Eine Mischung aus 6,34 g (0,0207 Mol) 3-Benzyl-8-methoxy-HHAI, 95%igem Äthanol (200 ml) und 1 g 10% Palladium-Kohle-Katalysator wurde bei einem

Anfangsdruck von 2,78 kg/cm² 8 Stunden hydriert. Die so erhaltene Mischung wurde durch «Celite» (Diatomeenerde) filtriert; das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 3,24 g (72,4 %) 8-Methoxy-HHAI mit F.: 158–160,5° C.

Analyse für C₁₃H₁₇ClN₂O:

Eine Lösung der Base in Methanol wurde mit methanolischem Chlorwasserstoff angesäuert; das Salz wurde aus Wasser umkristallisiert; man erhielt so das Hydrochlorid von 8-Methoxy-HHAI mit F.: 276–276,5° C. (Zers.).

Analyse für C₁₃H₁₇ClN₂O:

Berechnet: C 61,77 H 6,78 N 11,09 Cl 14,03

Gefunden: C 62,03 H 6,87 N 11,17 Cl 14,12

Beispiel 36

10-Methoxy-HHAI und dessen Hydrochlorid

Eine Mischung aus 3-Benzyl-10-methoxy-HHAI (1,66 g; 5,42 mmol), 200 ml 95%igem Äthanol und 0,5 g 10% Palladium-Kohle-Katalysator wurde bei einem Anfangsdruck von 2,88 kg/cm² sieben Stunden hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt, und zwar durch «Celite» (Diatomeenerde); das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhielt so 10-Methoxy-HHAI als Öl.

Das Öl wurde in Methanol gelöst und mit methanolischem Chlorwasserstoff angesäuert. Das so erhaltene Salz wurde aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert; man erhielt 1,04 g (75,6%) des Hydrochlorids von 10-Methoxy-HHAI, das nach zusätzlichem Umkristallisieren aus Methanol-Äthylacetat einen Schmelzpunkt von 236° C aufwies.

Analyse für C₁₃H₁₇ClN₂O:

Berechnet: C 61,77 H 6,78 N 11,09 Cl 14,03

Gefunden: C 61,95 H 6,49 N 10,98 Cl 14,06

Beispiel 37

7-Methoxy-HHAI-Hydrochlorid

Eine Mischung aus 1,61 g (4,70 mmol) 3-Benzyl-7-methoxy-HHAI-Hydrochlorid, 100 ml 95%igem Äthanol und 200 mg 10% Palladium-Kohle-Katalysator wurde 2,75 Stunden bei einem Anfangsdruck von 2,67 kg/cm² hydriert. Die so erhaltene Mischung wurde filtriert; das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 0,782 g eines Materials mit F.: 275–277° C und 0,233 g eines Materials mit F.: 278–279° C (Ausbeute = 85,4%). Dieses Material wurde aus Methanol umkristallisiert und ergab die Verbindung (42) mit F.: 275–275,5° C.

Analyse für C₁₃H₁₇ClN₂O:

Berechnet: C 61,77 H 6,78 N 11,09 Cl 14,03

Gefunden: C 61,83 H 6,71 N 10,92 Cl 13,85
13,77

Beispiel 38

9-Fluor-HHAI

Eine Mischung aus 5,58 g (0,0190 Mol) 3-Benzyl-

9-fluor-HHAI, 250 ml 95%igem Äthanol und 10% Palladium-Kohle-Katalysator wurde 170 Minuten bei einem Anfangsdruck von 2,04 kg/cm² in einer Parr-Vorrichtung hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde dann filtriert, und zwar durch «Celite» (Diatomeenerde); das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene aus Äthylacetat umkristallisierte Rückstand ergab 3,36 g (86,7%) der gewünschten Verbindung, die nach zusätzlichem Umkristallisieren aus Äthylacetat einen Schmelzpunkt von 179–180° C aufwies.

Analyse für C₁₂H₁₃N₂F:

Berechnet: C 70,56 H 6,41 N 13,72 F 9,30

Gefunden: C 70,70 H 6,09 N 13,60 F 9,09

Beispiel 39

7-Methyl-HHAI-Hydrochlorid

Eine Mischung aus 4,84 g (0,0148 Mol) 3-Benzyl-7-methyl-HHAI-Hydrochlorid, 200 ml 95%igem Äthanol und 1 g 10% Palladium-Kohle-Katalysator wurde 2,5 Stunden bei einem Anfangsdruck von 2,88 kg/cm² hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration durch «Celite» (Diatomeenerde) entfernt; das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der so erhaltene kristalline Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert; man erhielt 2,64 g (75%) der im Titel angegebenen Verbindung, die nach einer zusätzlichen Umkristallisation aus Methanol einen Schmelzpunkt von 271° C (zers.) aufwies.

Analyse für C₁₃H₁₇N₂Cl:

Berechnet: C 65,95 H 7,24 N 11,84 Cl 14,98

Gefunden: C 65,93 H 7,26 N 11,53 Cl 14,90

Beispiel 40

9-Methyl-HHAI

Eine Lösung von 7,89 g (0,0272 Mol) 3-Benzyl-9-methyl-HHAI in 200 ml 95%igem Äthanol und 10 ml Eisessig wurde mit 1 g 10% Palladium-Kohle-Katalysator behandelt und bei einem Anfangsdruck von 2,11 kg/cm² während einer Dauer von 1,5 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend durch «Celite» (Diatomeenerde) filtriert, das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Eine Lösung des so erhaltenen Rückstandes in Wasser wurde mit Aktivkohle (Darco G60) entfärbt. Die Lösung wurde in einem Eisbad abgekühlt und mit Natriumhydroxyd alkalisch gemacht. Das so erhaltene kristalline Produkt wurde durch Filtration aufgefangen, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 5,18 g (95,2%) der gewünschten Verbindung, die nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol einen Schmelzpunkt von 243,5–245° C aufwies. (Zers.).

Analyse für C₁₃H₁₈N₂:

Berechnet: C 77,96 H 8,05 N 13,99

Gefunden: C 77,76 H 8,38 N 13,93

Beispiel 41

7-Chlor-HHAI

In der in Beispiel 32 beschriebenen Weise wurde

3-Benzyl-7-chlor-HHAI in Gegenwart eines Palladium-Kohle-Katalysators hydriert; man erhielt so 7-Chlor-HHAI.

Beispiel 42

9-Äthyl-HHAI

In der in Beispiel 32 beschriebenen Weise wurde 3-Benzyl-9-äthyl-HHAI in Gegenwart eines Palladium-Kohle-Katalysators hydriert; man erhielt so 9-Äthyl-HHAI.

Beispiel 43

9-Propoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepin(4,5-b)indol

In der in Beispiel 32 beschriebenen Weise wurde 3-Benzyl-9-propoxy-HHAI in Gegenwart eines Palladium-Kohle-Katalysators hydriert; man erhielt auf diese Weise die gewünschte Verbindung.

In der in Beispiel 32 beschriebenen Weise wurden auch andere substituierte HHAI aus 3-Benzyl-substituierten HHAI durch Hydrieren in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators, vorzugsweise Palladium auf einem Trägermaterial, hergestellt, z. B. folgende Verbindungen:

8-Äthyl-
10-Äthyl-
7-Äthyl-
9-Propyl-
7-Propyl-
8-Propyl-
10-Propyl-
9-Isopropyl-
7-Isopropyl-
9-Chlor-
7-Brom-
8-Fluor-
10-Fluor-
7-Äthoxy-
8-Äthoxy-
10-Äthoxy-
9-Isopropoxy-
8,9-Dichlor-
9,10-Dichlor-
7,8-Difluor-
7,8-Dibrom-
8,9-Dimethyl-
9,10-Dimethyl-
7,8-Dimethyl-
7,8-Diäthoxy-
7-Brom-9-propoxy-
7-Methyl-9-chlor-
u. ä.

HHAI

Beispiel 44

Eine Mischung aus 9,45 ml Essigsäureanhydrid 3-Formyl-HHAI

und 3,98 ml 98%iger Ameisensäure wurde gerührt und dann eine Stunde bei 25° C abgestellt. Die Mischung wurde dann in einem Eisbad abgekühlt und mit 5,58 g (0,03 Mol) HHAI behandelt. Nachdem das Indol in Lösung gegangen war, bildete sich ein zweiter Niederschlag. Dann wurden 25 ml Äther zu der so hergestellten Mischung gegeben, die man 18 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre stehen liess und anschliessend in Wasser goss. Die so erhaltene feste Substanz wurde

durch Filtration aufgefangen, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt ein Rohprodukt von 6,27 g mit F.: 220–221,5° C. Durch Umkristallisieren dieses Materiales aus Methanol-Äthylacetat ergaben sich drei Ausbeuten an der gewünschten Verbindung: 4,24 g mit F.: 221–222,5° C, 1,19 g mit F.: 220,5–221,5° C und 0,282 g mit F.: 219,5–221° C; die Gesamtausbeute betrug 89%. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol erhält man die gewünschte Verbindung mit F.: 221–222,5° C.

Analyse für $C_{13}H_{14}N_2O$:

Berechnet: C 72,87 H 6,59 N 13,08

Gefunden: C 72,90 H 6,74 N 12,84

Beispiel 45

3-Acetyl-8-methoxy-HHAI

Eine Lösung aus 2 g 8-Methoxy-HHAI in 25 ml Pyridin und 10 ml Essigsäureanhydrid liess man 20 Stunden bei Raumtemperatur in einer Stickstoffatmosphäre stehen. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser geschüttelt, die feste Substanz auf einem Filter aufgefangen und aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert; es ergab sich 3-Acetyl-8-methoxy-HHAI.

Beispiel 46

3-Propionyl-9-fluor-HHAI

In der in Beispiel 45 beschriebenen Weise setzt man 9-Fluor-HHAI mit Propionsäureanhydrid in Pyridin um; es ergibt sich die gewünschte Verbindung.

Beispiel 47

3-Acetyl-7-methyl-HHAI

In der in Beispiel 45 beschriebenen Weise setzt man 7-Methyl-HHAI mit Essigsäureanhydrid in Pyridin um; es ergibt sich die im Titel angegebenen Verbindung.

Beispiel 48

3-Propionyl-9-methyl-HHAI

In der in Beispiel 45 beschriebenen Weise setzt man 9-Methyl-HHAI mit Propionsäureanhydrid in Pyridin um; man erhält 3-Propionyl-9-methyl-HHAI.

Beispiel 49

3-Acetyl-9-methoxy-HHAI

In der in Beispiel 45 beschriebenen Weise setzt man 9-Methoxy-HHAI mit Essigsäureanhydrid in Pyridin um; man erhält 3-Acetyl-9-methoxy-HHAI.

Beispiel 50

3-Formyl-7-chlor-HHAI

In der in Beispiel 44 beschriebenen Weise setzt man 7-Chlor-HHAI mit Essigsäureanhydrid und Ameisensäure um und erhält die gewünschte Verbindung.

Beispiel 51

3-Acetyl-7,8-dibrom-HHAI

In der in Beispiel 45 beschriebenen Weise setzt man 7,8-Dibrom-HHAI mit Essigsäureanhydrid in Pyridin um und erhält die im Titel angegebenen Verbindung.

Beispiel 52

3-Acetyl-7-methyl-9-chlor-HHAI

In der in Beispiel 45 beschriebenen Weise setzt

man 7-Methyl-9-chlor-HHAI mit Essigsäureanhydrid in Pyridin um und erhält 3-Acetyl-7-methyl-9-chlor-HHAI.

In der in den Beispielen 44, 45 und 46 beschriebenen Weise können auch andere 3-Acyllderivate von substituierten HHAI gemäss Beispielen 32 bis 43, einschliesslich der in der Liste hinter dem Beispiel 43 aufgeführten Verbindungen, hergestellt werden, indem man die Verbindungen mit Essigsäureanhydrid, Essigsäureanhydrid und Ameisensäure, Propionsäureanhydrid, Acetylchlorid, Propionylchlorid, Benzoylchlorid oder den entsprechenden Bromiden umsetzt.

Beispiel 53

6-Methyl-HHAI und deren Hydrochlorid

Zu einer eisgekühlten Lösung aus HHAI (3,73 g; 0,02 Mol) in 200 ml trockenem Dimethylformamid gab man unter Rühren 0,960 g einer 55%igen Natriumhydridsuspension in Mineralöl (0,022 Mol des Natriumhydrids) in einer Stickstoffatmosphäre. Die Mischung wurde auf 25° C erwärmt und zwei Stunden abgestellt. Sie wurde dann abgekühlt, und zwar in einem Eisbad, und 30 Minuten mit einer Methyljodidlösung (1,37 ml; 0,022 Mol) in 25 ml Äther behandelt. Die so erhaltene Lösung wurde 18 Stunden bei 25° C abgestellt. Sie wurde dann unter vermindertem Druck eingeeengt, und zwar auf etwa 50 ml, und in Wasser gegossen. Die Mischung wurde viermal mit Äther extrahiert, die Ätherextrakte wurden vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhielt 6-Methyl-HHAI. Der so erhaltene Rückstand wurde in Äthylacetat wieder aufgelöst und mit methanolischem Chlorwasserstoff angesäuert; das so gewonnene hygroskopische Salz wurde aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert. 3,19 g (75,3%) Material, das nochmals aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert wurde, ergaben sich. Man erhielt auf diese Weise das Hydrochlorid von 6-Methyl-HHAI mit F.: 214–215° C.

Analyse für $C_{13}H_{17}N_2Cl$:

Berechnet: C 65,95 H 7,24 N 11,84 Cl 14,98

Gefunden: C 66,35 H 6,99 N 11,78 Cl 14,90

Beispiel 54

6-Äthyl-HHAI-Hydrochlorid

Eine kalte Lösung aus 7,45 g HHAI in 400 ml trockenem Dimethylformamid in einer Stickstoffatmosphäre wurde mit 1,92 g 55%iger Natriumhydridsuspension in Mineralöl behandelt. Die Mischung wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann abgekühlt und mit einer Lösung aus 3,54 ml Äthyljodid in 50 ml Wasser behandelt. Die Zugabe dauerte 15 Minuten. Die Mischung wurde anschliessend bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Danach wurde die Mischung eingeeengt und zwar unter vermindertem Druck. Der so erhaltene Rückstand wurde in 250 ml Wasser gelöst. Die wässrige Mischung wurde dreimal mit Äther und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die beiden Extrakte wurden getrennt aufgearbeitet, d. h. sie wurden mit Salzlösung, dann mit Wasser gewaschen und schliesslich über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Danach wurden die beiden Extrakte vereinigt und eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit 30 g Silikagel suspendiert und über 450 g

Silikagel unter Verwendung von 2% Äthylamin-48% Methanol-50% Äthylacetat zum Eluieren chromatographiert. Es wurden Fraktionen von 150 ml aufgefangen. Das erste Band (A) bestand aus den Fraktionen 6–9. Das Produkt befand sich in den Fraktionen 14–21 (Band B). Die B-Fractionen wurden vereinigt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst, abgekühlt und mit methanolischem Chlorwasserstoff angesäuert. Der Niederschlag wurde durch Filtration aufgefangen, mit Äthylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 7,67 g Material, das aus Methanol und dreimal aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert wurde. Es ergab sich 6-Äthyl-HHAI-Hydrochlorid mit F.: 253–254° C (Zers.).

Analyse für $C_{14}H_{19}N_2Cl$:

Berechnet: C 67,05 H 7,64 N 11,17 Cl 14,14

Gefunden: C 67,10 H 7,90 N 11,47 Cl 14,38

Beispiel 55

6-Methyl-9-methoxy-HHAI-Hydrochlorid und 3,6-Dimethyl-9-methoxy-HHAI-Hydrochlorid

In der in Beispiel 54 beschriebenen Weise wurde 9-Methoxy-HHAI mit Natriumhydrid und anschliessend mit Methyljodid behandelt, so dass man eine Mischung aus Aminen erhielt. Diese Mischung wurde durch Chromatographieren über Silikagel unter Verwendung einer Mischung aus 2% Diäthyl-15% Methanol-83% Äthylacetat als Eluat getrennt. Die Fraktionen 14–24 enthielten 3,6-Dimethyl-9-methoxy-HHAI, welches mit methanolischem Chlorwasserstoff in sein Hydrochlorid umgewandelt wurde. Durch Umkristallisation dieses Salzes aus Methanol erhielt man 3,6-Dimethyl-9-methoxy-HHAI-Hydrochlorid mit F.: 270° C (Zers.).

Analyse für $C_{16}H_{21}ClN_2O$:

Berechnet: C 64,16 H 7,54 N 9,98 Cl 12,63

Gefunden: C 64,20 H 7,73 N 9,82 Cl 12,78

Die Fraktionen 28–49 der Chromatographierkolonne enthielten 6-Methyl-9-methoxy-HHAI, welches mit methanolischem Chlorwasserstoff in sein Hydrochlorid umgewandelt wurde. Die Umkristallisation dieses Salzes aus Methanol ergab das entsprechende Hydrochlorid mit F.: 272° C (Zers.).

Analyse für $C_{14}H_{19}ClN_2O$:

Berechnet: C 63,03 H 7,18 N 10,50 Cl 13,29

Gefunden: C 62,89 H 7,25 N 10,36 Cl 13,25

Beispiel 56

6-Benzyl-HHAI und dessen Hydrochlorid sowie 3,6-Dibenzyl-HHAI

In der in Beispiel 54 beschriebenen Weise wurden 5,59 g HHAI in 300 ml Dimethylformamid mit 1,44 g einer 55%igen Natriumhydridsuspension in Mineralöl und nach 3stündigem Stehen und Abkühlen mit 4,18 g Benzylchlorid in 37 ml trockenem Äther umgesetzt. Die Mischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur ge-

rührt. Die Lösung wurde dann unter vermindertem Druck eingengt. Der so gewonnene Rückstand wurde in 300 ml Wasser gelöst und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in Äthylacetat wieder aufgelöst. Eine kleine Menge an auskristallisiertem Material wurde durch Filtration aufgefangen. Die Mutterlaugen wurden über 450 g Silikagel unter Verwendung eines Lösungsmittelgemisches aus 2% Diäthylamin, 28% Äthylacetat und 70% Cyclohexan chromatographiert. Es wurden 100 ml Fraktionen aufgefangen. Die Fraktionen 13-19 enthielten 3,6-Dibenzyl-HHAI mit F.: 85,5-86,5° C.

Analyse für $C_{26}H_{26}N_2$:

Berechnet: C 85,20 H 7,15 N 7,65

Gefunden: C 84,80 H 7,25 N 7,74

Die Kolonne wurde dann mit einer Mischung aus 2% Trimethylamin und 98% Methanol eluiert. Die auf diese Weise erhaltene methanolische Lösung des Produktes wurde in ihr Hydrochlorid umgewandelt. Durch Umkristallisation dieses Salzes aus Methanol-Äthylacetat erhielt man das Hydrochlorid von 6-Benzyl-HHAI mit F.: 212-213° C.

Analyse für $C_{19}H_{21}N_2Cl$:

Berechnet: C 72,95 H 6,77 N 8,96 Cl 11,35

Gefunden: C 72,51 H 6,75 N 9,21 Cl 11,41

Beispiel 57

6-Propyl-9-fluor-HHAI
und dessen Hydrochlorid

In der in Beispiel 54 beschriebenen Weise wurde 9-Fluor-HHAI nacheinander mit Natriumhydrid und Propyljodid behandelt. Man erhielt so 6-Propyl-9-fluor-HHAI, das aus einer methanolischen Chlorwasserstofflösung als Hydrochlorid gewonnen wurde.

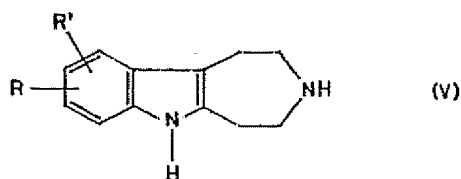
Beispiel 58

6-Isopropyl-9-methyl-HHAI
und dessen Hydrochlorid

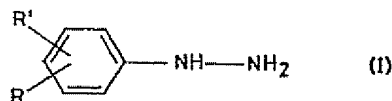
In der in Beispiel 54 beschriebenen Weise wurde 9-Methyl-HHAI in Dimethylformamid nacheinander mit Natriumhydrid und Isopropyljodid behandelt; es ergab sich die im Titel erwähnte Verbindung, die als Hydrochlorid gewonnen wurde.

PATENTANSPRUCH I

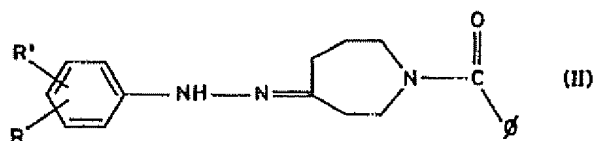
Verfahren zur Herstellung von
1,2,3,4,5,6-Hexahydro-
azepino(4,5-b)indolen
der Formel



und deren Säureadditionssalzen, worin R und R' Wasserstoff, eine Alkoxy- oder Alkylgruppe mit 1-3 C-Atomen oder Halogen bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Phenylhydrazin der Formel

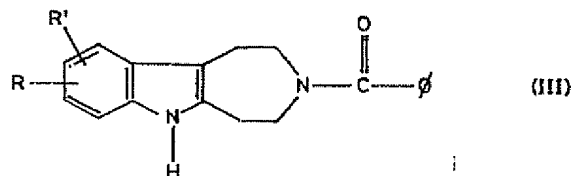


unter Erwärmen mit 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on zu dem entsprechenden Phenylhydrazon des 1-Benzoylhexahydro-4H-azepin-4-on der Formel

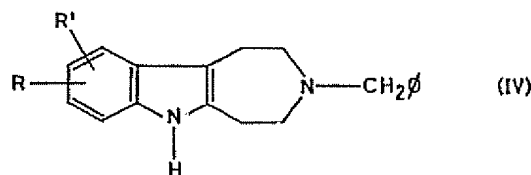


worin \emptyset eine Phenylgruppe bedeutet, umgesetzt und dann durch Erhitzen der so gewonnenen Verbindung mit Ameisensäure das

3-Benzoyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepin(4,5-b)indol
der Formel



gewinnt, die Verbindung der Formel III durch Reduktion mit einem Metallhydrid in das entsprechende 3-Benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepin(4,5-b)indol
der Formel



überführt und die auf diese Weise erhaltene Verbindung in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

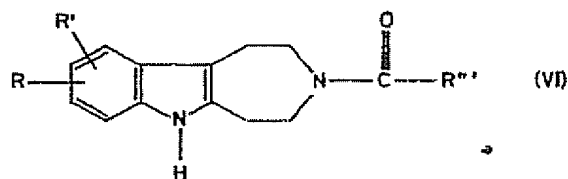
UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man als Hydrierungskatalysator Palladium-Kohle verwendet.

2. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel V in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

3. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel V durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid, Essigsäureanhydrid und Ameisensäure, Propionsäureanhydrid, Benzoesäureanhydrid, Acetyl-, Propionyl-

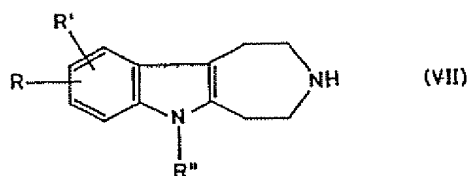
oder Benzoylchlorid oder -bromid in Verbindungen der Formel



überführt, worin R''' Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1-2 C-Atomen oder Phenyl bedeutet.

PATENTANSPRUCH II

Verwendung der nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch I erhaltenen Verbindungen der Formel V zur Herstellung von Verbindungen der Formel



sowie deren Säureadditionssalzen, worin R und R' die in Patentanspruch I angegebene Bedeutung haben und R'' eine Alkylgruppe mit 1-3 C-Atomen oder die Benzylgruppe ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V mit entsprechenden Alkylbromiden oder -jodiden oder mit Benzylchlorid oder -bromid in Gegenwart einer Base umsetzt.

UNTERANSPRÜCHE

4. Verwendung nach Patentanspruch II, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

5. Verwendung nach Patentanspruch II, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von Natriumhydrid ausführt.

6. Verwendung nach Patentanspruch II, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkylhalogenid Methyljodid verwendet.

The Upjohn Company
Vertreter: E. Blum & Co., Zürich

Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch I gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentes massgebend ist.